

報道関係各位

平成28年6月21日

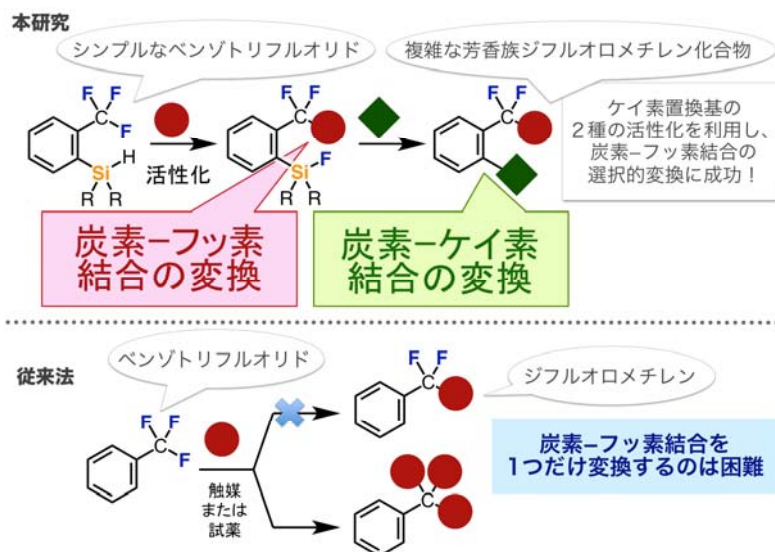
国立大学法人 東京医科歯科大学

「炭素-フッ素結合の変換を経る含フッ素化合物の新しい合成法を開発」 — 含フッ素医薬品開発に新たな光 —

【ポイント】

- これまで合成の難しかった含フッ素化合物を合成できる新手法の開発に成功しました。
- 強固で切断することが難しい炭素-フッ素結合を選択的に変換できることを明らかにしました。
- シンプルな原料から合成できる複雑な含フッ素化合物群は新しい医薬品の開発に有用です。

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・生命有機化学分野の吉田優准教授と細谷孝充教授の研究グループは、通常は強固であるために切断することが難しい炭素-フッ素結合を選択的に変換する手法の開発に成功しました。この技術を応用することで、入手容易であるシンプルな含フッ素有機化合物を複雑な構造の含フッ素化合物へと変換することができ、新しい含フッ素医薬品の開発に有用な新手法になると期待されます(図1)。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに文部科学省・国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、ドイツの科学雑誌 *Angewandte Chemie International Edition* に2016年6月17日にオンライン版で発表されました。本論文は同誌の Hot Paper に選出されるとともに内表紙に採用されました。



【図1】複雑な含フッ素有機化合物の新しい合成法

【研究の背景】

数多くの低分子有機化合物が医薬品などとして用いられていますが、それらの多くに薬効の向上のためにフッ素原子が含まれています。とくに、フッ素原子を化合物の適切な位置へと導入することで、その活性や代謝に対する安定性が向上した医薬品を開発できることから、さまざまな位置にフッ素原子を有する有機化合物が創薬分野では求められており、それらを効率的に合成する手法が望まれています。

古典的な手法では合成できる含フッ素化合物のバリエーションが乏しいことから、複雑な含フッ素化合物を合成できる新手法が長年開発され続けてきました。なかでも、シンプルな含フッ素芳香族化合物の1つであるベンゾトリフルオリド類に関して、そのトリフルオロメチル基の3つの炭素-フッ素結合のうちの1つだけを変換する手法が世界中で精力的に研究されてきました。しかし、一般に炭素-フッ素結合は最も強固な結合の1つであることが知られており、その切断を経る変換自体が容易でない上に、その切断を可能とする過酷な反応条件下では3つの炭素-フッ素結合すべてが変換されてしまうため、これまでは選択的な変換が困難でした(図1下段)。

【研究成果の概要】

本研究チームは、新しい医薬品開発への応用が期待される複雑な構造を有する含フッ素芳香族化合物を合成できる新手法の開発に成功しました(図1上段)。具体的には、ケイ素置換基を適切な位置に配置したベンゾトリフルオリド類を利用することで、トリフルオロメチル基の3つの炭素-フッ素結合のうちの1つだけを変換でき、従来法では合成することが難しかったジフルオロメチレン類を簡便に合成できます。本手法の成功の鍵となったのは、ケイ素置換基の性質をうまく活用して2種類の変換に用いたことです。すなわち、ケイ素置換基を、まずは強固な炭素-フッ素結合の選択的な切断を実現するために分子内での活性化に利用し、続いてフッ素原子がケイ素上に移動したことで反応性が向上した炭素-ケイ素結合の変換に利用しました。

【研究成果の意義】

本研究により、従来法では合成することが難しかったさまざまな芳香族ジフルオロメチレン化合物を入手容易であるシンプルな出発原料から簡便に合成できるようになりました。合成した化合物群は、今後、「化合物ライブラリー」*に収蔵していく予定です。これら多彩なジフルオロメチレン類を含む化合物ライブラリーの中から、新しい医薬品開発に有用なシーズが発見されると期待されます。

*化合物ライブラリー: 構造の異なる多数の化合物で構成される化合物群のこと。網羅的にさまざまな生物活性評価試験に用いることで、その中から新しい医薬品シーズを発見することができる。そのため、製薬会社をはじめ、アカデミック研究機関でも独自の化合物ライブラリーを保有しているところが多い。創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業においても大規模化合物ライブラリーの整備・利用が盛んに行われている。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生命有機化学分野 吉田 優(ヨシダ スグル)
TEL:03-5280-8114 FAX:03-5280-8114
E-mail:s-yoshida.cb@tmd.ac.jp

生命有機化学分野 細谷 孝充(ホソヤ タカミツ)
E-mail:thosoya.cb@tmd.ac.jp(細谷)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp